



O USO DE BIFOSFONATOS E A OCORRÊNCIA DE OSTEONECROSE DE MANDÍBULA

LUANA FRANCISCO MUNCK FONTES; DENISE LUCÍLIA XAVIER TAVARES

RESUMO

A osteoporose, caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea e aumento do risco de fraturas, tem sido tratada com bifosfonatos (BPs), fármacos antirreabsortivos amplamente utilizados. No entanto, o uso prolongado de BPs, especialmente em pacientes com câncer ou osteoporose, está associado ao desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ), uma complicação rara, mas grave, que pode afetar a qualidade de vida dos pacientes. Este estudo buscou explorar os mecanismos fisiopatológicos da MRONJ, além de avaliar a incidência e os fatores predisponentes, com ênfase nos procedimentos odontológicos invasivos, como extrações dentárias e implantes, que são frequentemente gatilhos para a condição. Os resultados demonstram uma associação significativa entre o uso de BPs e a ocorrência de MRONJ, com maior incidência observada em pacientes tratados com zoledronato intravenoso. A análise da literatura revelou que, embora a incidência de MRONJ seja considerada rara, ela aumenta com a duração do uso do medicamento, especialmente após 2 a 3 anos de exposição. Nesse sentido, os BPs aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos e suprimem sua diferenciação, o que pode contribuir para a fisiopatologia da osteonecrose da mandíbula. Além disso, a exposição a esses medicamentos prejudica a viabilidade celular de ceratinócitos orais e fibroblastos, afetando a regeneração tecidual e potencialmente favorecendo o desenvolvimento de MRONJ. Além disso, o estudo identificou uma taxa de MRONJ mais alta em pacientes que se submeteram à colocação de implantes dentários, sugerindo que o tempo de exposição ao fármaco e a natureza do procedimento odontológico são fatores críticos. As fraturas mandibulares também foram observadas com maior frequência, enfatizando a fragilidade óssea associada ao uso de BPs. Em suma, a vigilância rigorosa e a implementação de medidas preventivas são fundamentais para mitigar os riscos de MRONJ, especialmente em pacientes em tratamento prolongado com esses fármacos.

Palavras-chave: alendronato; impactos; perda óssea.

1 INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma condição caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), resultando no enfraquecimento estrutural dos ossos e no aumento da predisposição a fraturas. A mensuração da DMO é um dos principais métodos diagnósticos, sendo que a Organização Mundial da Saúde classifica a baixa massa óssea por meio do T-score entre -1 e -2,5 desvios-padrão (DP) em relação à média de mulheres jovens e saudáveis, enquanto a osteoporose é definida por um T-score igual ou inferior a -2,5 DP. Além disso, algumas diretrizes incluem na definição da doença a ocorrência de fraturas de baixo impacto, independentemente dos valores de DMO. A prevalência da osteoporose tem aumentado ao longo dos anos, especialmente entre mulheres acima de 50 anos, e a expectativa de envelhecimento populacional tende a ampliar essa tendência. Dentre as terapias disponíveis, os bifosfonatos (BPs) são amplamente utilizados por sua ação antirreabsortiva, ligando-se à

hidroxiapatita óssea e inibindo a atividade osteoclástica. Esses fármacos têm sido empregados desde a década de 1960 no tratamento de diversas condições ósseas, incluindo osteoporose e osteopenia, reduzindo significativamente o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, sobretudo em mulheres na pós-menopausa (Ayers et al., 2023; Martins et al., 2023; Collins et al., 2024).

A osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ) tem sido reconhecida como uma complicação associada ao uso prolongado de agentes antirreabsortivos, especialmente os BPs, utilizados no tratamento da osteoporose e de neoplasias ósseas. Embora a MRONJ seja um evento adverso raro, sua ocorrência levanta preocupações sobre os efeitos a longo prazo dos BPs na renovação óssea, uma vez que a inibição prolongada da remodelação pode comprometer a reparação tecidual, favorecendo o acúmulo de microdanos e a redução da resistência óssea. Seu desenvolvimento parece estar relacionado à interação entre fatores sistêmicos e locais, sendo procedimentos odontológicos invasivos, como extrações dentárias, cirurgias periodontais e a colocação de implantes, considerados gatilhos importantes. Além disso, condições inflamatórias, como periodontite e infecções periapicais, e traumas decorrentes do uso de próteses removíveis também estão implicados na sua etiologia. Diante do aumento do uso desses fármacos na prática clínica, torna-se fundamental aprofundar o conhecimento sobre os fatores de risco e os mecanismos envolvidos na MRONJ, visando aprimorar as estratégias de prevenção e manejo dessa condição (Holtmann, 2018; Escovedo et al., 2020; Gehrke, 2023).

A MRONJ induzida por BPs foi descrita pela primeira vez em 2003 e é caracterizada pela presença de osso exposto ou sondável através de uma fístula na região maxilofacial, com persistência por mais de oito semanas, em pacientes sem histórico de radioterapia ou metástases ósseas nos maxilares. Embora a incidência seja maior em pacientes oncológicos do que em indivíduos tratados para osteoporose, os mecanismos fisiopatológicos parecem ser semelhantes entre esses grupos. Clinicamente, a MRONJ pode variar desde áreas assintomáticas de exposição óssea até quadros dolorosos e debilitantes, com sinais inflamatórios locais, mobilidade dentária não relacionada a doenças periodontais, formação de fístulas e ulcerações, dificultando a abordagem odontológica e impactando negativamente a qualidade de vida dos pacientes (Escovedo et al., 2020; Ayers et al., 2023; Martins et al., 2023).

Este estudo tem como objetivo avaliar a MRONJ, explorando seus mecanismos fisiopatológicos caracterizando a MRONJ, analisando a sua incidência e identificando os principais fatores predisponentes. Nesse sentido, pretende examinar a influência dos BPs no metabolismo ósseo, indo além da inibição da atividade osteoclástica para compreender seus efeitos sobre outras células ósseas, como osteoblastos, fibroblastos, macrófagos e queratinócitos. Além disso, serão avaliadas as suas repercussões na qualidade de vida dos pacientes destacando a importância do acompanhamento rigoroso dos pacientes em tratamento prolongado com esses fármacos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica da literatura, com a seleção de ensaios clínicos, artigos de revisão e estudos observacionais publicados entre 2012 e 2024, com o objetivo de analisar a ocorrência de MRONJ relacionada ao uso de BPs, explorando seus fatores de risco, mecanismos fisiopatológicos e impacto clínico. Para isso, utilizou-se como fonte a base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine). A busca pelos descritores foi realizada com base nos termos do Medical Subject Headings (MeSH) e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), acessados nos portais da U.S National Library of Medicine (NLM) e da BIREME/OPAS/OMS. Foram utilizadas as palavras-chave “Osteonecrosis of the Jaw e alendronate utilizando-se operadores booleanos

AND para combinar os termos e OR para suas variações. A pesquisa incluiu estudos que abordavam a relação do uso de BPs e a ocorrência de osteonecrose de mandíbula. Foram excluídos da análise artigos que possuíam apenas resumo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos estudos analisados, a exodontia foi o procedimento odontológico mais frequente (91,1%) e esteve associada a uma incidência de MRONJ de 4,1%. O alendronato e o zoledronato foram os BPs mais utilizados, com maior frequência de MRONJ entre os usuários de zoledronato, possivelmente devido à sua administração intravenosa. A incidência de MRONJ em pacientes submetidos a procedimentos odontológicos foi de 2,7%, sendo maior entre os usuários de bifosfonato intravenoso (6,9%) em comparação com bifosfonato oral (0,2%). Pacientes com câncer apresentaram maior prevalência de MRONJ (6,8% [IC 95%: 2,1–13,4]) enquanto pacientes com osteoporose mostraram 1,1% (IC 95%: 0,1–2,7) osteoporose sendo maior para bifosfonato intravenoso [6,9% (IC 95%: 0,7–13,4)]. Além disso, o tempo entre a colocação de implantes e o desenvolvimento de MRONJ foi significativamente maior na nossa série (89,6 meses) do que no grupo de revisão (44,4 meses, $P = 0,01$), e o estágio III foi o mais prevalente. Entre os implantes colocados, 42,4% resultaram em MRONJ, uma taxa superior à observada na revisão (28,11%, $P = 0,001$) (Escovedo et al., 2020; Martins et al., 2023).

Foi observado também uma alta incidência de fraturas mandibulares, com quatro casos no total, sendo duas no momento do diagnóstico e duas após o sequestro, uma dois meses após a cirurgia e a outra um ano depois. Na revisão da literatura, apenas uma fratura mandibular foi registrada em 74 casos de osteonecrose. A evolução foi favorável em cinco pacientes após acompanhamento superior a dois anos. Além disso, estudos sobre os efeitos dos BPs como zoledronato, alendronato, pamidronato e risedronato indicaram que essas substâncias inibem a diferenciação de osteoclastos, promovendo apoptose e afetando sua função, especialmente na mandíbula, onde ocorre maior captação dos BPs. A pesquisa também aponta que extratos de plantas e isoprenoides podem modular esses efeitos (Holtmann, 2018; Escovedo et al., 2020).

Em relação aos macrófagos, os BPs aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias, embora alguns estudos tenham observado o efeito oposto, além de suprimirem a diferenciação dessas células, o que pode afetar a fisiopatologia da osteonecrose da mandíbula associada ao uso de BPs. Também foi evidenciado que os ceratinócitos orais, quando expostos a BPs como zoledronato, clodronato, ibandronato e pamidronato, apresentam prejuízo na viabilidade celular. Um ensaio investigou o potencial da terapia a laser de baixa intensidade para mitigar esses danos. Os fibroblastos orais, por sua vez, também mostraram redução na viabilidade e na migração celular, o que pode comprometer a regeneração tecidual e contribuir para o desenvolvimento da MRONJ (Holtmann, 2018; Escovedo et al., 2020).

Em uma análise feita com base em artigo que englobava 14 estudos, houve a comparação de pacientes que faziam o uso de BPs e placebo ou a grupos não expostos, observando-se um baixo nível de evidência quanto ao aumento do risco de MRONJ associado ao uso de BPs, especialmente após 2 a 3 anos de exposição. No entanto, assim como nas fraturas femorais atípicas (AFF), os eventos de MRONJ eram raros, com uma incidência não ajustada variando entre 0,01% a 0,3% entre os usuários de BPs. Em uma meta-análise ajustada, considerando cinco estudos observacionais com dados suficientes, foi identificado um aumento significativo no risco de MRONJ, superior a três vezes, para os pacientes expostos a BPs, em comparação com aqueles não expostos (RR ajustado, 3,37 [IC 95%: 1,91 a 5,24]). Um estudo adicional realizado na Coreia do Sul observou uma probabilidade igualmente elevada (razão de chances ajustada, 3,26 [IC 95%: 1,23 a 8,62]) para os indivíduos que utilizaram BPs por 2 anos ou mais, em comparação com aqueles que usaram por menos

de 1 ano. Contudo, não houve diferença significativa para os pacientes expostos entre 1 e 2 anos (Escovedo et al., 2020; Martins et al., 2023).

4 CONCLUSÃO

Em suma, os resultados desta revisão confirmam a associação significativa entre o uso de bifosfonatos e a incidência de MRONJ relacionada com os bifosfonatos, em destaque para os pacientes submetidos a procedimentos odontológicos invasivos. A exodontia foi o procedimento mais frequente e a administração intravenosa de zoledronato mostrou uma maior frequência de MRONJ, reforçando a importância da via de administração nesse risco. Além disso, a análise dos implantes demonstrou uma incidência de MRONJ significativamente mais alta, sugerindo que o tempo de exposição ao medicamento e o tipo de intervenção odontológica são fatores determinantes para o desenvolvimento da doença. Por fim, medidas preventivas podem ser essenciais para minimizar os riscos associados à MRONJ, garantindo uma abordagem mais segura no tratamento de osteoporose e outras condições ósseas.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE, J. I.; CASTILLO, E. J.; KIMMEL, D. B. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Bone*, [S.l.], v. 153, p. 116184, dez. 2021.

AYERS, Chelsea et al. Efficacy and safety of treatments for preventing fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, [S.l.], v. 176, p. 182-195, fev. 2023.

Collins, L., Ronan, A., Hutcheon, E., Ebeling, P. R., Grill, V., & Nguyen, H. H. (2024). Atypical fractures at non-classical sites associated with anti-resorptive therapy: a systematic review. *Journal of Bone and Mineral Research*, 39, 1722–1734.

ESCOVEDO, M. F. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 121, p. 40-48, fev. 2020.

Gehrke B, Alves Coelho MC, Brasil d'Alva C, Madeira M. Long-term consequences of osteoporosis therapy with bisphosphonates. *Arch Endocrinol Metab*. 2023 Nov 10;68: e220334.

Holtmann H, Lommen J, Kübler NR, Sproll C, Rana M, Karschuck P, Depprich R. Pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw: a comparative study of in vivo and in vitro trials. *J Int Med Res*. 2018 Oct; 46:4277-4296.

MARTINS, Lucio Henrique Ives; FERREIRA, Delaine Cristina; SILVA, Marcus Tolentino; MOTTA, Rogério Heládio Lopes; FRANQUEZ, Reginaldo Tavares; BERGAMASCHI, Cristiane de Cássia. Frequency of osteonecrosis in bisphosphonate users submitted to dental procedures: A systematic review. *Oral Diseases*, Hoboken, v. 29, p. 75-99, jan. 2023.